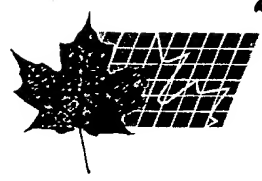


A.P

CA 651 OPIC
OFFICE DE LA PROPRIÉTÉ
INTELLECTUELLE DU CANADA



27 PCT / CA 99 / 00651
JULY 1999 (27.07.99)

CIPO
CANADIAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

RECD 05 AUG 1999	
WIPO	PCT

*Bureau canadien
des brevets*

*Canadian Patent
Office*

5

Certification

Certification

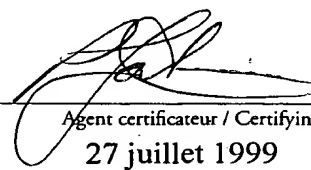
La présente atteste que les documents
ci-joints, dont la liste figure ci-dessous,
sont des copies authentiques des docu-
ments déposés au Bureau des brevets.

This is to certify that the documents
attached hereto and identified below are
true copies of the documents on file in
the Patent Office.

Mémoire descriptif et dessins, de la demande de brevet no. 2,243,619, tels que déposés, le
17 juillet 1998, par l' **UNIVERSITE DE SHERBROOKE**, cessionnaire de Esteban
Chornet and Severian Dumitriu, ayant pour titre: "Hydrogels Polyioniques à Base de
Xanthane et Chitosane pour Stabilisation et Relargage Contrôlé des Vitamines".

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)


Agent certificateur / Certifying Officer
27 juillet 1999
Date

PRÉCIS DE LA DIVULGATION

De façon générale, l'invention porte sur une composition thermo et photo stable comprenant un hydrogel formé d'un complexe de xanthane et chitosane, l'hydrogel comprenant au moins une substance thermo ou photo sensible choisie
5 parmi les substances suivantes: vitamines, acides aminés, acides nucléiques et polypeptides, l'hydrogel étant adapté à relarguer cesdites substances thermo ou photo sensibles chez un sujet animal ou humain. Sous un autre aspect, l'invention présente une méthode de fabrication de ces hydrogels. Sous un aspect additionel, l'invention présente une méthode d'utilisation deces hydrogels en dermatologie ou comme
10 supplément alimentaire.

TITRE DE L'INVENTION

HYDROGELS POLYIONIQUES À BASE DE XANTHANE ET CHITOSANE POUR STABILISATION ET RELARGAGE CONTRÔLÉ DES VITAMINES

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention a trait au domaine des hydrogels à base de xanthane et chitosane. Plus précisément, l'invention a trait aux domaines de l'alimentation et de la dermatologie où de tels hydrogels sont chargés de principes actifs tels vitamines,
5 acides nucléiques, acides aminés, polypeptides, etc.

ARRIÈRE PLAN TECHNOLOGIQUE

Il est connu de fabriquer des hydrogels à partir de chitosane et de xanthane. Les brevets américains 5,620,706 et 5,648,252 présentent de tels hydrogels utilisés comme support inerte pour l'immobilisation d'enzymes ou pour la libération contrôlée de
10 certains antibiotiques ou agents anti-cancer. Cependant, l'application d'hydrogels de chitosane et de xanthane pour chargement, stabilisation et relargage de vitamines, acides nucléiques, acides aminés et polypeptides est jusqu'à présent inexplo-
15 rée.

Une des problématiques courantes dans la fabrication de suppléments alimentaires ainsi qu'en dermatologie est la conservation d'ingrédients actifs très sensibles à la
15 dégradation tels que vitamines, acides nucléiques, acides aminés, et polypeptides. L'exposition à la lumière et la chaleur accélère cette dégradation.

Compte tenu de l'important potentiel bénéfique de ces ingrédients actifs, plusieurs véhicules tels comprimés, capsules, gellules, crèmes, onguents, gels, dispersions aqueuses (émulsions) et solutions, furent développées dans le but d'offrir une
20 protection des produits actifs contre la dégradation ou pour les rendre hydrophobes. Cependant, plusieurs désavantages de ces préparations synthétiques, tels le potentiel irritant et la toxicité furent soulignés.

Faute de trouver un véhicule adéquat parmi les excipients conventionnels, l'utilisation de polycations synthétiques fut récemment proposée. Par exemple, la demande de brevet européen 504 066 A1, 1992, déposée par L'Oréal, France, propose des compositions cosmétiques contenant une dispersion de particules solides actives dont la surface est revêtue d'un polymère cationique. Cependant, le but du revêtement cationique est de rendre la composition stable dans son ensemble par opposition à stabiliser un ingrédient faisant face à une tendance à la dégradation.

Un important besoin demeure donc pour la découverte d'un nouveau véhicule utile en préparations alimentaires, cosmétologie et dermatologie pour contenir des ingrédients actifs photosensibles et thermosensibles tels vitamines, acides nucléiques, acides aminés et polypeptides. Un des buts de la présente invention est donc d'enseigner des préparations alimentaires et dermatologiques contenant un hydrogel polyionique naturel permettant la protection d'ingrédients actifs photo et thermo sensibles sans toutefois démontrer un potentiel irritant ou toxique. Un autre but connexe est l'enseignement d'une méthode permettant l'introduction de ces ingrédients actifs dans un hydrogel polyionique naturel.

D'autres buts et objets de la présente invention deviendront apparents à la lecture de la description détaillée qui suit. Il importe de noter que cette description détaillée présente des incorporations et exemples préférentiels de l'invention et est fournie à titre d'illustration. Ceux spécialisés dans le domaine de l'invention pourront apporter plusieurs aménagements et modifications à ces incorporations et exemples préférentiels sans toutefois dépasser le cadre de la présente invention.

SOMMAIRE DE L'INVENTION

De façon générale, l'invention porte sur une composition thermo et photo stable comprenant un hydrogel formé d'un complexe de xanthane et chitosane, l'hydrogel comprenant au moins une substance thermo ou photo sensible choisie parmi les

substances suivantes: vitamines, acides aminés, acides nucléiques et polypeptides, l'hydrogel étant adapté à relarguer cesdites substances thermo ou photo sensibles chez un sujet animal ou humain.

5 Sous un autre aspect, l'invention présente une méthode de fabrication de ces hydrogels.

Sous un aspect additionnel, l'invention présente une méthode d'utilisation de ces hydrogels en dermatologie ou comme supplément alimentaire.

BRÈVE DESCRIPTION DES FIGURES

- Figure 1 Complexation entre le chitosane et xanthane
- 10 Figure 2 Schéma du montage pour l'étude cinétique
- Figure 3 Masse de Vitamine C libérée en fonction du temps
Échantillon codé VS2L. Hydrogel CHITOXAN^{MC}-Vit. C préparé à partir
de CHITOXAN^{MC} avec degré de gonflage (α) = 1800 %
- 15 Figure 4 Vitesse de libération de la vitamine C en fonction du temps.
Échantillon codé VS2L
- Figure 5 Masse de vitamine C en fonction du temps
Échantillon codé VS2R. Hydrogel CHITOXAN^{MC}-Vit. C préparé à partir
de CHITOXAN^{MC} avec degré de gonflage (α) = 2200 %
- 20 Figure 6 Vitesse de libération de la vitamine C en fonction du temps
Échantillon codé VS2R

Figure 7 Variation du pourcentage de la Vitamine C libérée en fonction du temps
Échantillon VS2M Hydrogel CHITOXAN^{MC}-Vit. C préparé à partir de CHITOXAN^{MC} avec degré de gonflage (α) = 3500 %

5 **DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION**

La présente description détaillée révèle des compositions alimentaires et dermatologiques comprenant un ou plusieurs ingrédients actifs photo ou thermo sensibles à la dégradation. Ces compositions comprenant un hydrogel polyioniques formé d'un complexe de chitosane et xanthane pouvant contenir et protéger les ingrédients actifs photo et thermo sensibles ainsi que bonifier leur activité par un effet de libération contrôlée.

Il est aussi décrit deux méthodes d'incorporation des ingrédients actifs dans l'hydrogel de chitosane et xanthane. Les ingrédients actifs liposolubles sont introduits dans l'hydrogel par une première méthode lors de la fabrication de l'hydrogel. Les ingrédients actifs hydrosolubles sont introduits par une méthode de diffusion dans l'hydrogel faisant suite à la fabrication de l'hydrogel.

La présente invention démontre, de façon surprenante et innovatrice la possibilité d'introduire diverses vitamines ou autres ingrédients tels acides aminés, acides nucléiques et polypeptides dans un hydrogel pour ensuite relarguer ses substances par différentes voies, tels doses orales, suppositoires, crèmes, onguents, gels, solutions, dispositifs transcutanés ("patch"). Par surcroît, la présente invention révèle la possibilité d'introduire et de solubiliser dans un même hydrogel des vitamines liposolubles ou hydrosolubles.

Finalement, il est aussi décrit une méthode de fabrication d'un supplément alimentaire

et d'une crème dermatologique incorporant l'hydrogel de la présente invention.

Il est à noter que les termes "dermatologie" et "dermatologique" sont employés dans leur sens large incluant ainsi toutes applications cosmétologique et cosmétique. De plus, ces termes s'étendent à des applications sur la peau ou sur les phanères.

5 Le terme "supplément alimentaire" s'entend aussi dans son sens large incluant ainsi toute préparation alimentaire, le supplément étant utilisé dans un rôle nutritionnel ou thérapeutique ou encore dans un simple rôle physique dans la préparation alimentaire, par exemple, en tant qu'agent texturant, de remplissage ou de contrôle de viscosité.

10 Les compositions de la présente invention sont destinés principalement au humains mais peuvent aussi avoir application dans le domaine vétérinaire.

Se référant à la figure 1, il est constaté que l'hydrogel utilisé dans la présente invention est un complexe à base de chitosane et xanthane issu d'une réaction ionique entre ces deux polyions. Une méthode de fabrication de l'hydrogel est décrite dans le brevet américain 5,720,206 accordé au même cessionnaire que la présente demande. Tel
15 qu'illustré dans la figure 1, le xanthane et le chitosane forme un complexe c'est-à-dire l'établissement de divers liens ioniques entre les molécules de chitosane et de xanthane formant ainsi l'hydrogel.

Inclusion de vitamines liposolubles dans l'hydrogel chitosane-xanthane

20 vitamine A

La vitamine A (Retinol) est un produit très sensible à la lumière et à l'oxygène. L'utilisation de ce produit dans une crème à titre d'exemple, ne peut se faire que si le produit est préalablement stabilisé contre les effets négatifs des agents précités. La méthode de la présente invention consiste à stabiliser la vitamine A dans un hydrogel

composé de xanthane et de chitosane préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 5,620,706.

Exemple 1 inclusion de la vitamine A durant la fabrication

5 Une solution (100 ml) de vitamine A (10 - 20 % w/v) dans l'alcool éthylique a d'abord été préparée. Cette solution est ajoutée, sous forte agitation, à 500 ml d'une solution de xanthane, 0,65 % w/v, pour obtenir une concentration finale en vitamine A de 1,66 - 3,33% w/v. La solution peut être conservée à 3 °C. Par la suite, un système de pulvérisation est utilisé pour ajouter la solution de vitamine A - xanthane à 800 ml d'une solution de chitosane 0,65 % w/v. La réaction doit se poursuivre pendant 30
10 min. Le gel formé doit être filtré et lavé avec de l'eau pour atteindre un pH de 6.8. Pour augmenter la stabilité finale du gel, un dernier lavage avec une solution de bicarbonate de sodium 1 % w/v amène le gel à un pH de 7.5. Le gel est par la suite congelé et lyophilisé. Toutes les opérations, incluant la congélation, se font en l'absence d'oxygène et de lumière.

15 Exemple 2 Inclusion de la vitamine A par diffusion

En utilisant un hydrogel à base de xanthane-chitosane possédant un degré de gonflage (α) d'au minimum 2000% il est possible d'introduire la vitamine A par diffusion. Le degré de gonflage se définit selon la formule suivante:

20
$$\alpha = 100\% \times \frac{\text{masse d'hydrogel gonflé à l'équilibre} - \text{masse d'hydrogel sec}}{\text{masse d'hydrogel sec}}$$

Dans ces conditions, on diminue de façon importante le temps de manipulation prévenant ainsi la dégradation de la molécule. Pour ce faire, il suffit de dissoudre 0,07 g de Vitamine A dans 1 ml d'alcool éthylique (96%) et d'y ajouter 1,5 g du complexe xanthan-chitosane lyophilisé avec $\alpha = 2500$ %. Une légère agitation permet d'obtenir
25 une pâte homogène. On ajoute alors 2 ml d'alcool éthylique et 200 μ l d'eau toujours sous légère agitation et on place le tout à 4 °C pendant 24 h à l'abri de la lumière.

L'alcool est par la suite évaporé à 4 °C. Le produit fini possède une concentration de 46 mg de Vitamine A / g produit lyophilisé.

Exemple 3 Inclusion de la vitamine E

5 Pour l'incorporation de la Vitamine E, la méthode (1) développée pour la vitamine A est appliquée. La concentration en vitamine E peut atteindre jusqu'à 20 %.

Exemple 4 Inclusion de la vitamine K

En ce qui concerne la vitamine K, la même méthode (1) que pour la vitamine A avec une concentration de vitamine K pouvant atteindre 20 %.

Inclusions de vitamines solubles dans l'eau

10 Pour les produits bioactifs solubles dans l'eau il est préférable d'utiliser la méthode de diffusion dans l'hydrogel lyophilisé pour éviter les pertes inévitables de produits pendant la réaction entre le xanthane et le chitosane. Il est nécessaire dans cette condition d'avoir un hydrogel avec un degré de gonflement d'au minimum 2000 %.

Exemple 5 Inclusion de la vitamine C

15 Parce que la vitamine C présente une forte action oxydo-réductrice en regard du chitosane, une nouvelle méthode d'inclusion a été développée. Cette méthode comprend deux (2) étapes :

- | | |
|------------|---|
| Étape 1 | La préparation du complexe xanthane-chitosane (CHITOXAN ^{MC}), c'est-à-dire l'hydrogel polyionique; |
| 20 Étape 2 | L'incorporation de la Vitamine C |

1- Préparation du complexe xanthane-chitosane

Le complexe CHITOXAN^{MC} se prépare par la méthode décrite antérieurement, soit celle du brevet américain 5,620,706 . Le chitosane utilisé pour préparer ce complexe

a typiquement un poids moléculaire compris entre 250,000 et 350,000, et l'hydrogel un $\alpha \geq 2000\%$.

Le CHITOXAN^{MC} est moulu pour obtenir une fine poudre avec des particules ayant un diamètre compris entre 250 et 500 μm .

5 2- Incorporation de la vitamine C

2a. Stabilisation par acides aminiques

À 10 ml d'eau, on ajoute 1 g de vitamine C, 0,06 g de L-cystéine, 0,02 g de L-cystine, 0,02 g de L-méthionine. Par la suite, on ajoute 1 g du CHITOXAN^{MC} lyophilisé avec des particules de 250 + 500 μm . Le mélange ne doit pas présenter de phase liquide en excès. Si nécessaire, de l'eau peut être ajoutée. On maintient le mélange pendant 2 hrs pour arriver à l'équilibre d'hydratation. Toutes les opérations doivent se faire en l'absence de lumière. Le mélange est par la suite congelé et lyophilisé. La transformation en poudre du produit final donne des particules variant entre 50 et 125 μm .

15 La vitamine C ainsi incorporée et hydratée présente une stabilité, sans aucun changement de coloration, de 2 semaines à 45 °C et de 20 semaines pour le gel sec à cette même température. Il est possible d'utiliser comme agent de stabilisation, de l'acide tartrique 0,1 %, de l'acide métaphosphorique 0,03 % ou de l'acide citrique 0,1 %. Le pourcentage pondéral est par rapport au complexe CHITOXAN^{MC}.

20 2b. Stabilisation par tripeptides

On utilise la méthode 2a, en remplaçant les acides-aminés par le tripeptide avec acides aminiques sulfurés. À 10 ml d'eau, on ajoute 1 g de vitamine C et 0,002 g de glutathione. Après 5 minutes d'agitation on introduit 1 g CHITOXAN^{MC} et on agite légèrement jusqu'à l'obtention d'une pâte homogène. On laisse en repos pendant 2 hrs pour arriver à l'équilibre d'hydratation. La pâte est congelée et lyophilisée. Toutes

les opérations doivent se faire en l'absence de lumière.

Extraction et dosage de la vitamine C incluse dans le CHITOXAN^{MC}

Extraction

5 Solvant d'extraction : solution aqueuse d'acide métaphosphorique 3 % (w/v), 8 %
acide acétique (v/v)

Méthode : Dans un tube à centrifuger de 50 ml protégé contre la lumière, on introduit de 20 jusqu'à 30 mg de CHITOXAN^{MC} + Vit. C lyophilisé et 40 ml du solvant d'extraction. Agiter pendant 60 min avec un barreau magnétique. Finalement, la suspension est centrifugée (4000 rpm) et le surnageant est analysé.

10 **Détermination quantitative de la vitamine C**

Avant de procéder à la détermination quantitative de la vitamine C, il faut mesurer le maximum d'absorption dans un spectrophotomètre UV-VIS. Le standard se prépare en utilisant une solution de vitamine C, qui a servi à la fabrication du CHITOXAN^{MC}-Vit. C, dans le solvant d'extraction. Notre test a donné un maximum d'absorption à 243
15 nm pour la vitamine C type ALDRICH, pureté 98 %

Après avoir évalué le maximum d'absorption, on détermine la courbe étalon (absorption en fonction de la concentration de la vitamine C). Dans une fiole jaugée, on prépare une solution de vitamine C dans le solvant d'extraction à une concentration de 1,3 mg / ml. La solution est préparée juste avant de procéder à
20 l'analyse. Par dilution successive, on mesure la dépendance absorption / concentration (mg / ml).

La concentration du surnageant obtenu dans l'extraction est déterminée par photolorimétrie à 243 nm et calculée à partir de la courbe étalon.

- 10 -

La concentration de la vitamine C dans l'échantillon préparé par la méthode 2a est de 49.6%.

Inclusion du CHITOXAN^{MC}-Vit. C dans une base de crème

5 1 g de Chitoxan^{MC}-Vit. C est hydraté avec de l'eau jusqu'à l'obtention d'une pâte crémeuse. Par la suite, il suffit de peser la pâte et de calculer la concentration donnée en vitamine C. Subséquemment, la pâte est introduite sous forte agitation dans la base de crème pour obtenir une concentration finale désirée en vitamine, préférablement de 5 à 25% poids.

Détermination de la stabilité de la vitamine C incluse dans une base de crème

10 10 g de la préparation obtenue par inclusion de CHITOXAN^{MC}-Vit. C dans une base crème est introduite dans un tube protégé de la lumière. Ce tube est par la suite chauffé à 45°C. Pour déterminer le taux de dégradation de la vitamine C dans la base de crème, on prend un échantillon qui correspond à environ 10 + 30 mg de vitamine C. Cet échantillon est pris à chaque jour et ce pendant les 4 premiers jours et par la
15 suite à tous les 2 jours pour un total de 30 jours. Si les échantillons ne sont pas analysés tout de suite, ils doivent être conservés au congélateur (-4°C).

Les échantillons prélevés sont analysés de la manière décrite précédemment (toujours en utilisant le solvant d'extraction).

20 A partir des échantillons VS2L, VS2R et VS2M on a préparé des crèmes avec une concentration de 5% à 25% poids en vitamine C. En utilisant la méthode décrite, on a trouvé une bonne stabilité de la vitamine C incluse dans le CHITOXAN: aucune coloration de la crème après un chauffage à 45 °C pendant 30 jours alors que la décomposition de la vitamine C a été de 15%. Pour une crème préparée à partir de
25 vitamine C libre, on a trouvé, dans les mêmes conditions, une décomposition de 98% et une coloration orangée.

Cinétique de libération

Se référant au Tableau 1 ci-bas, trois types d'hydrogels CHITOXAN^{MC}-Vit. C furent étudiés. Tel qu'illustré par la figure 2, la cinétique de relargage de la vitamine C est déterminée en introduisant une quantité précise du CHITOXAN^{MC}-Vit. C dans le réacteur.

5

Tableau 1

Code des préparations CHITOXAN ^{MC} -Vit. C	Degré de gonflage (α) du CHITOXAN ^{MC} (%)	Concentration de vitamine C dans le CHITOXAN ^{MC} -Vit. C (%)
VS2L	1800	50,3
VS2R	2200	49,6
VS2M	3500	51,0

10

15

Le solvant (mélange 3 % w/v acide métaphosphorique et 8 % w/v acide acétique) pénètre par le tuyau central directement dans le réacteur où il entre en contact avec le CHITOXAN^{MC}-Vitamine C. La vitamine C se libère graduellement du complexe et entre en solution dans le solvant. Le solvant s'échappe du réacteur par les petits orifices et se retrouve dans le tube extérieur. Avec cette méthode, on assure une circulation constante de solvant autour de l'échantillon à analyser.

20

Se référant maintenant à la figure 3, il est vu que la masse de vitamine C libérée montre une relation linéaire en fonction du temps (cinétique d'ordre zéro) avec une cassure nette après 60 minutes dans le cas du CHITOXAN^{MC}-Vit. C de type VS2L et 40

minutes dans le cas du CHITOXAN^{MC}-Vitamine C type VS2R.

Se référant maintenant à la figure 4, il est vu dans un premier cas (CHITOXAN^{MC}-Vit. C de type VS2L) que la vitamine C diffuse à une vitesse constante de 0.36 mg/min pendant la première période, puis la vitesse diminue de moitié pour les 100 minutes suivantes.

Dans le deuxième cas illustré aux figures 5 et 6 la diffusion s'effectue beaucoup plus rapidement dans les 40 premières minutes avec une vitesse de 1.18 mg/min, puis elle est presque nulle avec une valeur de 0,02 mg/min. La figure 5 montre la masse de vitamine C en fonction du temps pour l'échantillon codé VS2R. Hydrogel CHITOXAN^{MC}-Vit. C préparé à partir de CHITOXAN^{MC} avec degré de gonflage (α) = 2200 %. La figure 6 montre la vitesse de libération de la vitamine C en fonction du temps pour l'échantillon codé VS2R.

La figure 7 montre la variation du pourcentage de la Vitamine C libérée en fonction du temps pour un échantillon VS2M Hydrogel CHITOXAN^{MC}-Vit. C préparé à partir de CHITOXAN^{MC} avec degré de gonflage (α) = 3500 %. Pour cet échantillon, une libération de 85 % de la vitamine C dans les premiers 10 minutes d'élution fut constatée.

Inclusion du CHITOXAN^{MC}-Vit. C dans une préparation alimentaire

L'Hydrogel CHITOXAN^{MC}-Vit. C et d'autres hydrogels chitosane-xanthane contenant vitamines, acides nucléiques, acides aminés et polypeptides peuvent aussi être utilisés dans des préparations alimentaires hydratées telles que gelées, sauces, sirops, etc. ainsi que dans des préparations déshydratées.

Les caractéristiques physiques de l'hydrogel chitosane-xanthane choisi détermineront la structure et la texture plus ou moins visqueuse de l'hydrogel. Ce choix d'hydrogel

selon la présente invention permettra donc d'adapter l'hydrogel à diverses applications alimentaires.

5 Par surcroît, la présente invention comporte la mise en pastille de la poudre CHITOXAN-Vit. C avec d'autres ingrédients actifs, si requis. Il est aussi prévu la mise en pastille d'une poudre lyophilisée d'autres hydrogels chitosane-xanthane contenant vitamines diverses, acides aminés, acides nucléiques, polypeptides ou une combinaison parmi ces ingrédients actifs.

Il va de soi que la présente demande peut recevoir aménagements et variantes sans pour autant sortir du cadre de la présente invention telle que décrite.

Les réalisations de l'invention au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit:

1. Composition thermo et photo stable comprenant un hydrogel formé d'un complexe de xanthane et chitosane, ledit hydrogel comprenant au moins une substance thermo ou photo sensible choisie parmi les substances suivantes: vitamines, acides aminés, acides nucléiques et polypeptides, ledit hydrogel étant adapté à relarguer cesdites substances thermo ou photo sensibles chez un sujet animal ou humain.
2. Composition selon la revendication 1 dans laquelle les substances thermo ou photo sensible sont des vitamines, préférablement dans une proportion de 5 à 25% du poids total de la composition.
3. Composition selon la revendication 2 dans laquelle les vitamines sont choisies parmi les vitamines A, B, C, D, E et K.
4. Composition selon la revendication 3 dans laquelle la vitamine est la vitamine A.
5. Composition selon la revendication 3 dans laquelle la vitamine est la

vitamine C.

6. Composition selon la revendication 1 dans laquelle les substances thermo et photo sensibles sont aussi liposolubles.
7. Composition selon la revendication 1 dans laquelle les substances thermo et photo sensibles sont aussi hydrosolubles.
8. Méthode de fabrication de la composition de la revendication 6 comprenant les étapes suivantes:
 - (a) la dissolution des substances liposolubles dans un solvant approprié;
 - 10 (b) l'ajout de cette solution, sous agitation, à une solution de xanthane;
 - (c) la pulvérisation du mélange de l'étape (b) à une solution de chitosane;
 - (d) la récupération de l'hydrogel ainsi formé;
 - 15 toutes les étapes se faisant en l'absence d'oxygène et de lumière.
9. Méthode de fabrication de la composition de la revendication 7 comprenant les étapes suivantes:

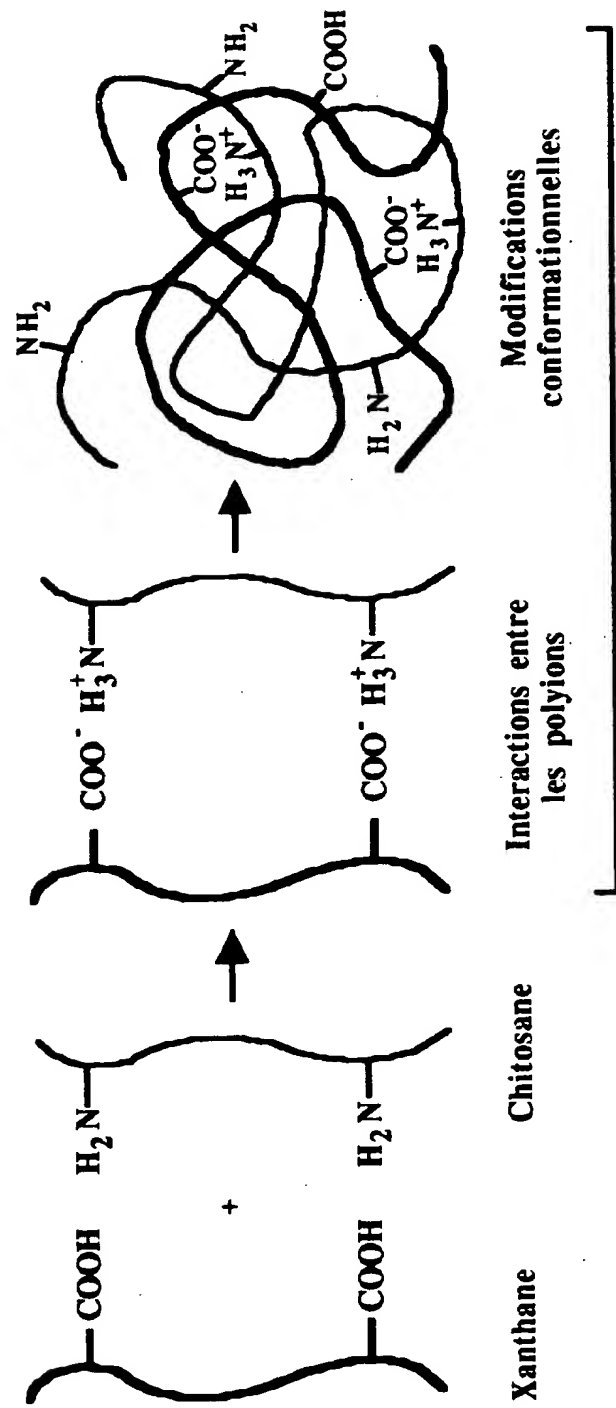
- 16 -

- 5
- (a) la pulvérisation d'une solution de xanthane dans une solution de chitosane;
 - (b) la récupération de l'hydrogel ainsi formé, cette récupération étant caractérisée par une liophylisation de l'hydrogel;
 - (c) l'introduction du l'hydrogel liophylisé dans une solution aqueuse comprenant les substances hydrosolubles;
 - (d) incorporation des substances hydrosolubles dans l'hydrogel par diffusion des substances hydrosolubles lors du gonflement de l'hydrogel, ledit hydrogel ayant un degré de gonflage de 2000
- 10 % ou plus.

10. La méthode de fabrication de la revendication 9 dans laquelle, lors de l'étape (c), la stabilisation des substances hydrosolubles est favorisée par l'ajout d'acides aminiques.
11. La méthode de la revendication 10 dans laquelle les acides aminiques
- 15 sont choisis parmi les L-cystéine, L-cystine et L-méthionine ou mélange de ces derniers.
12. La méthode de fabrication de la revendication 9 dans laquelle, lors de l'étape (c), la stabilisation des substances hydrosolubles est favorisée

par l'ajout de tripeptides.

-
13. L'utilisation de la composition de l'une ou l'autre des revendications
1 à 7 dans la fabrication d'un produit dermatologique.
14. L'utilisation de la revendication 13 dans laquelle le produit
5 dermatologique est une crème.
15. L'utilisation de la revendication 14 dans laquelle la substance thermo
et photo sensible est la vitamine A.
16. L'utilisation de la composition de l'une ou l'autre des revendications
1 à 7 dans la fabrication d'un supplément alimentaire.



Hydrogels polyioniques

FIG - 1

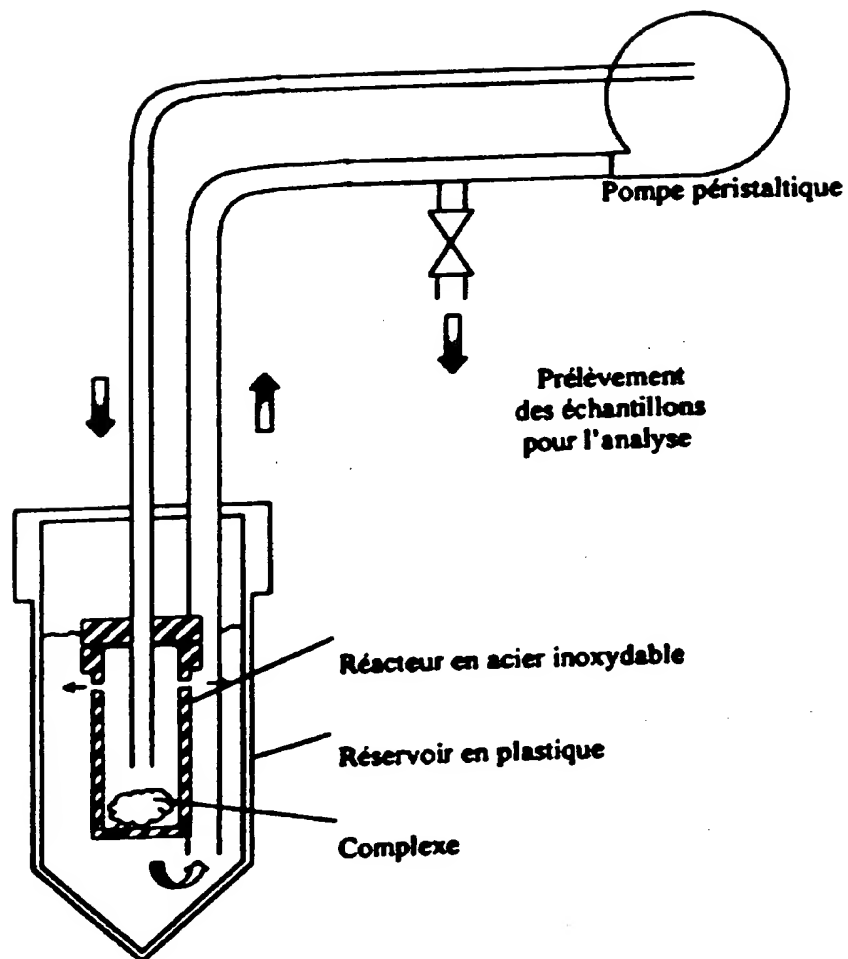
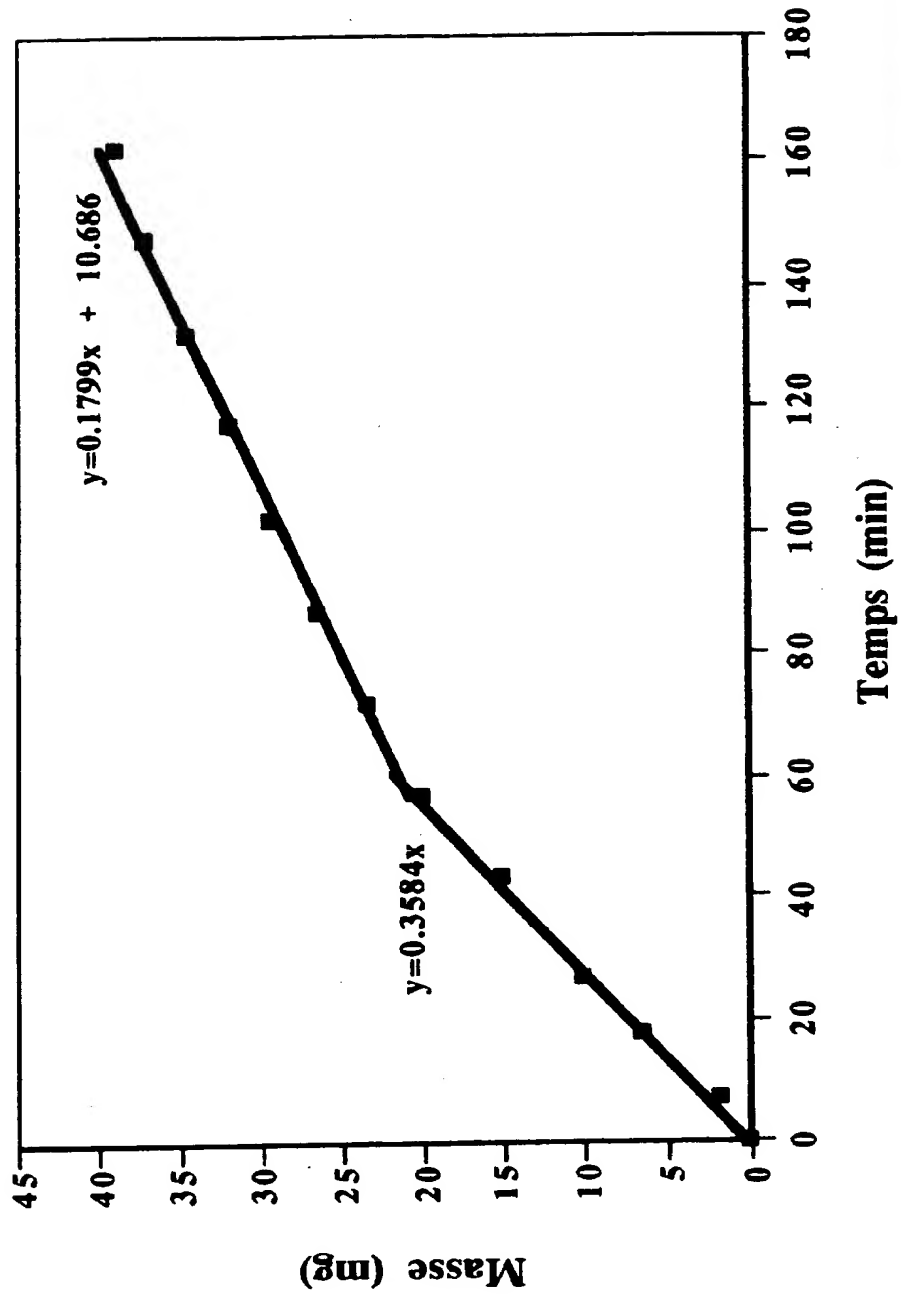
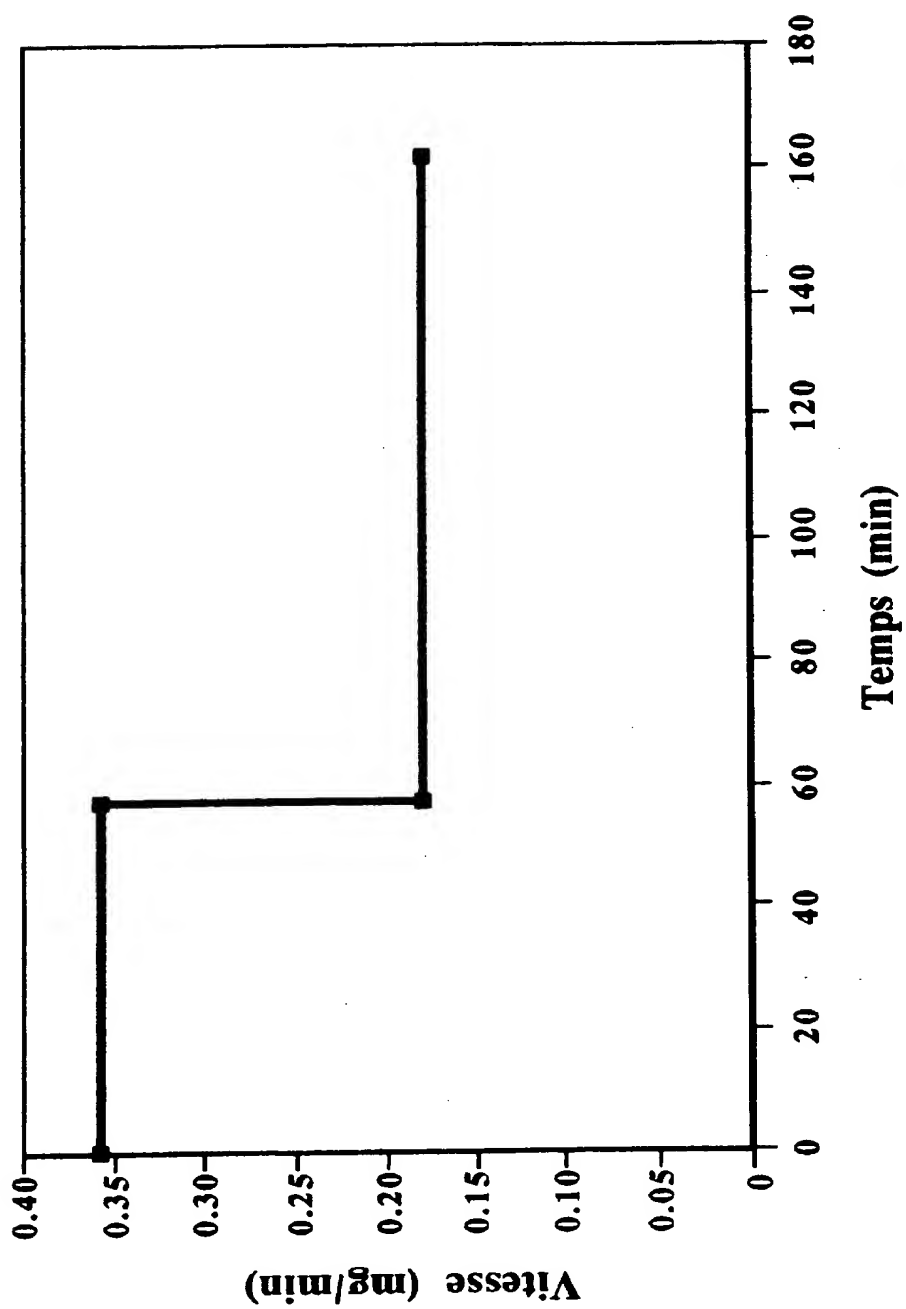
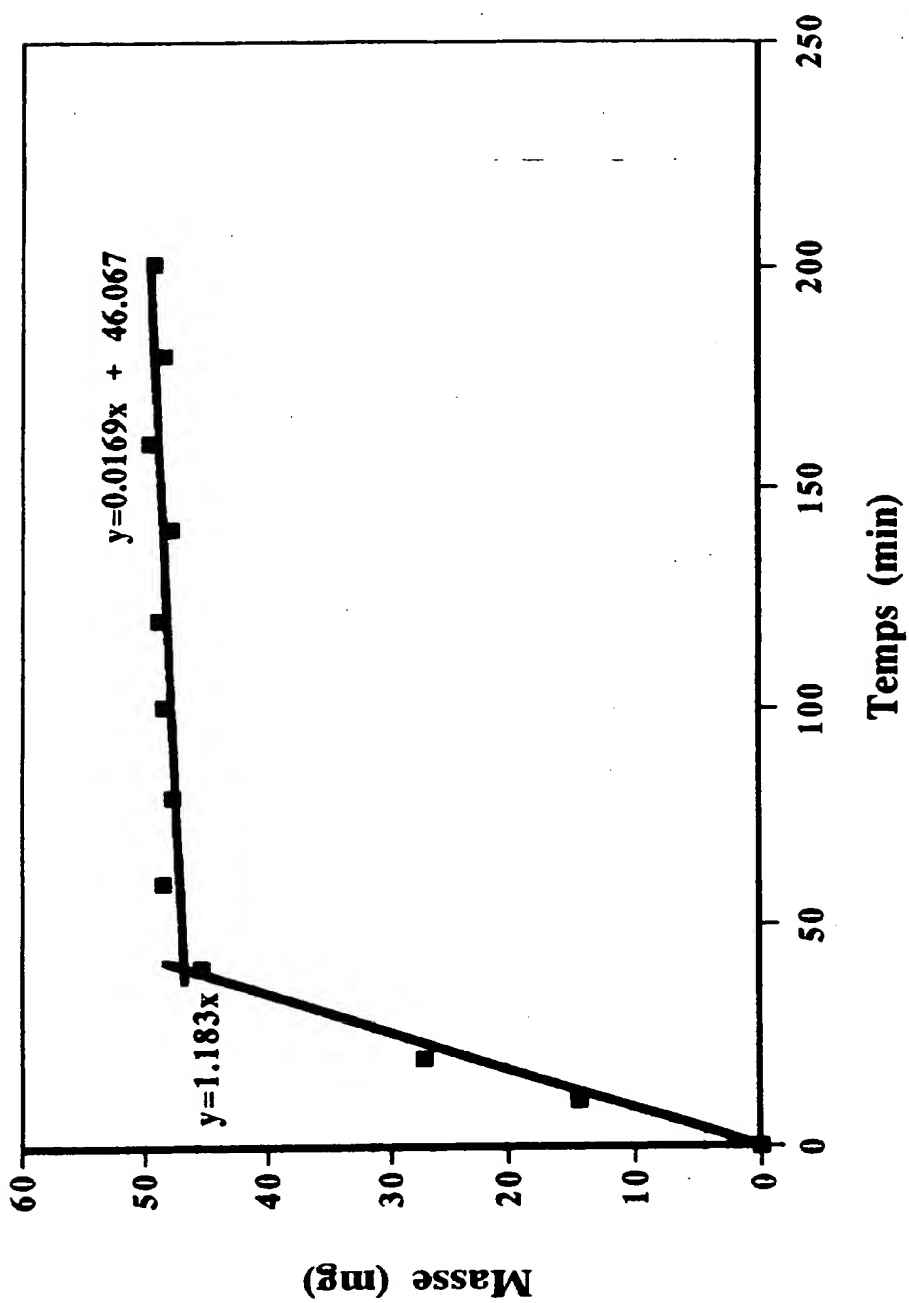


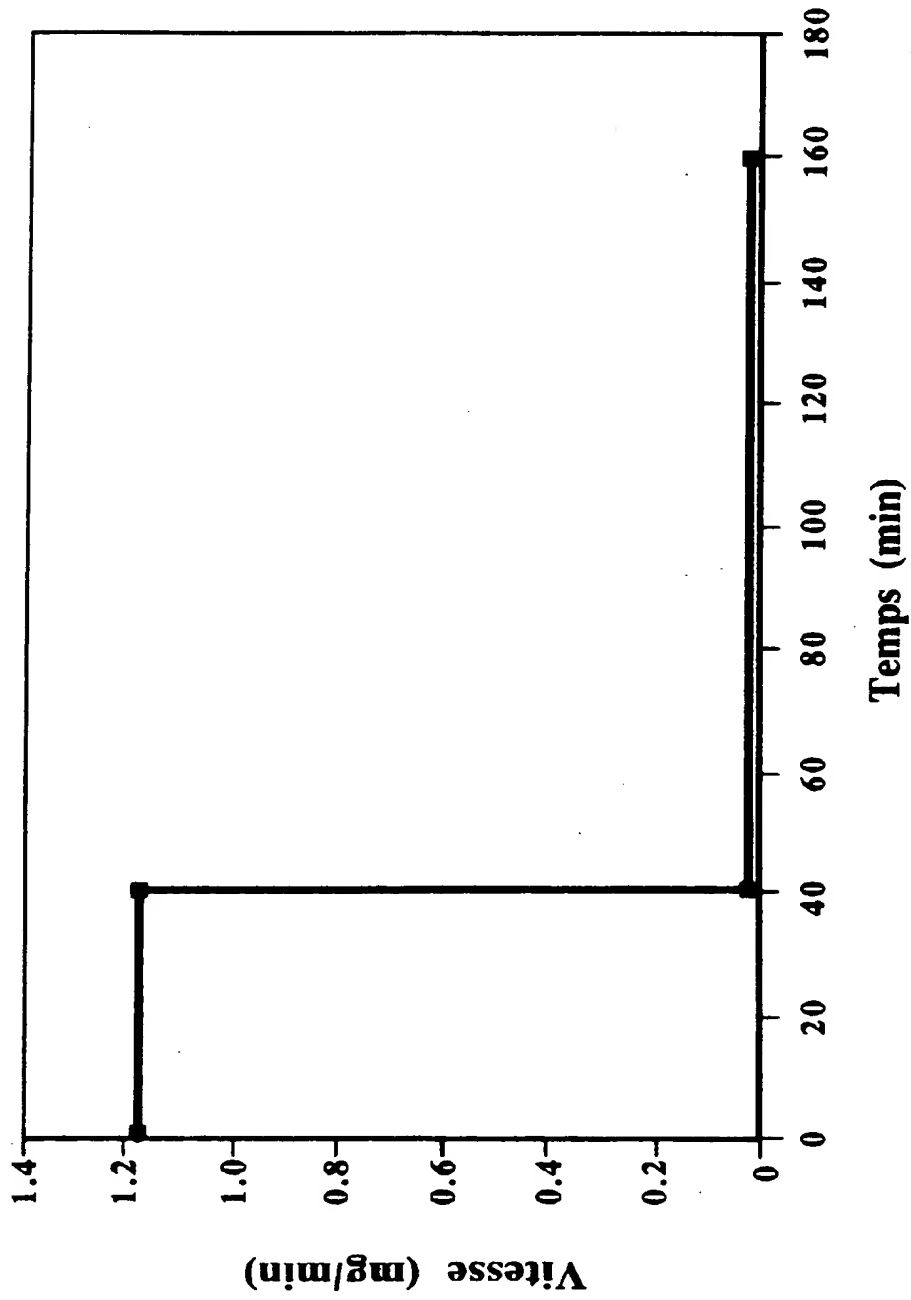
Fig. 2

F18.3

F13. 4



FIS. 5



FIS.6

Fig. 7

